



TITLE:

前立腺癌におけるER-D5(エストロゲンレセプター関連抗原)の測定とその意義

AUTHOR(S):

大石, 睦夫; 三宅, 弘治; 越川, 卓; 浅井, 淳平; 村瀬, 達良

CITATION:

大石, 睦夫 ...[et al]. 前立腺癌におけるER-D5(エストロゲンレセプター関連抗原)の測定とその意義. 泌尿器科紀要 1992, 38(7): 789-796

ISSUE DATE:

1992-07

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/117605>

RIGHT:

前立腺癌における ER-D5 (エストロゲンレセプター 関連抗原) の測定とその意義

名古屋大学医学部泌尿器科学教室 (主任 : 三宅弘治教授)

大石 睦夫, 三宅 弘治

名古屋大学医学部第一病理学教室 (主任 : 浅井淳平教授)

越川 卓*, 浅井 淳平

名古屋第一赤十字病院泌尿器科 (主任 : 村瀬達良部長)

村 瀬 達 良

DETERMINATION OF ER-D5 (ESTROGEN RECEPTOR RELATED ANTIGEN) IN PROSTATIC CANCER AND ITS SIGNIFICANCE

Mutsuo Ohishi and Koji Miyake

From the Department of Urology, Nagoya University School of Medicine

Takashi Koshikawa and Junpei Asai

From the 1st Department of Pathology, Nagoya University School of Medicine

Tatsurou Murase

From the Department of Urology, Nagoya 1st Red Cross Hospital

The existence of an estrogen receptor and various other sex steroid receptors has been confirmed in prostatic cancer. However, the action mechanism of hormone therapy and relationship between the disappearance of hormone response, which is observed in the recurrence of prostatic cancer, and various sex steroid receptors have yet to be identified. The use of monoclonal antibody ERICA¹⁾ is known as a method of detecting the estrogen receptor in the immuno-histological chemistry method. However, this monoclonal antibody is difficult to use on paraffin sections.

Therefore, using monoclonal antibody D5²⁾, which allows ER-D5³⁾ detection of the estrogen receptor related antigen on paraffin sections, we investigated whether or not estrogen receptors are present in the prostatic cancer preparation and studied the survival rate of prostatic cancer as well as relationship with recurrence.

Positive ER-D5 results were obtained in 37 of 93 prostatic cancer cases (39.8%) and in all 20 prostatic hypertrophy cases (100%). ER-D5 tended to be more densely stained in prostatic hypertrophy than in prostatic cancer. The survival rate was obviously higher in the ER-D5 positive prostatic cancer cases than in ER-D5 negative cases for a certain period of time after the start of treatment. Despite differences in the histodifferentiation degree and clinical stage of prostatic cancer, the ER-D5 positive percentage did not change and remained between 35% and 45%. In cases where another prostatic cancer preparation was taken because of recurrence of prostatic cancer, there were no ER-D5 positive cases at the time of recurrence.

In conclusion, determination of the presence or absence of ER-D5 in prostatic cancer is valuable in determining the effectiveness of hormone therapy against prostatic cancer.

(Acta Urol. Jpn. 38: 789-796, 1992)

Key words: Prostatic cancer, ER-D5, Estrogen receptor

* 現 : 愛知県ガンセンター病理部

緒 言

Huggins によって始められた前立腺癌に対するエストロゲン療法⁴⁾は、よく知られているが、その作用機序は、1)下垂体を介した作用⁵⁾、2) 5 α -reductase の活性阻害⁶⁾、3) 17 α -hydroxylase を抑制するという精巣への直接作用⁷⁾、4) DHT (dihydro-testosterone)-DHT receptor の結合阻害による DNA の合成阻害⁸⁾等が挙げられており、エストロゲン投与の効果は、これらが組合わさって前立腺癌に対する抑制作用となるといわれている⁹⁾。そして、エストロゲンレセプターをはじめ、各種の性ステロイドレセプターが前立腺より同定されており、各種のステロイドレセプター (特にアンドロゲンレセプター) によって前立腺癌は、制御されていると考えるべきであろう⁸⁻¹¹⁾。

このたび、エストロゲンレセプターについて、細胞質に存在する ER-D5 と呼ばれる 29 kDa のエストロゲンレセプター関連蛋白質をモノクローナル抗体 D5²⁾を用い、retrospective に、すなわちホルマリン固定のパラフィン切片を試料として染色し、前立腺癌における ER-D5 検出の有無と、生存率および再燃との関係を検討した。

対 象

対象は、1976年より1989年3月までに名古屋第一赤十字病院泌尿器科において経直腸的、経会陰的前立腺生検、あるいは、経尿道的の前立腺切除術によって前立腺癌と診断された140症例のうち予後追跡不能、TURP により熱変性が起きている可能性のあるものなど採取切片不適当を除いた93例と、1989年1月より3月までに前立腺肥大の診断のもと、経尿道的の前立腺切除術を施行した20例について検討した。前立腺癌の年齢分布は、49歳から91歳にわたり平均年齢72.9歳、組織分化度では、高分化型腺癌23例24.7%、中分化型腺癌28例30.1%、低分化型腺癌42例45.2%であった。臨床病期分類については、初診が十数年前になる症例も多く CT の精度や stage-operation の未施行等を考えると現在用いられている臨床病期分類による分類は不可能と考え、stage A (いわゆる偶発癌)、stage B+C (骨転移 (-))、stage D (骨転移 (+)) の三つのグループに大別して検討をおこない、stage A 14例は15.1%、stage B+C は41例44.1%、stage D は38例40.9%、であった (Table 1)。そして、対象とされた前立腺癌 93 例は全例、ホルモン療法あるいは化学療法が施行されていた。その内訳は、初回治療として honvan (diethylstilbestrol diphosphate, DESP) 総

Table 1. 対 象

	前立腺癌	前 立 腺 癌			前立腺肥大
		高分化	中分化	低分化	計 (%)
臨床病期	A	7	2	5	14 (15.1)
	B+C	8	13	20	41 (44.1)
	D	8	13	17	38 (40.9)
	計 (%)	23 (24.7)	28 (30.1)	42 (45.2)	93 (100)
					20 (100)

量 100,000mg 静注は全例に施行、それに加えて両側除辜術については、施行例31例 (33.3%)、未施行例62例 (66.7%) であった。

その後、維持療法としては、honvan 300mg/day, estracyte (estramustine phosphate) 4cap/day, CMA (chlormadinone acetate) 100mg/day のいずれかの内服による維持療法を可能なかぎり継続することを原則としたが、実際には多くの症例がこの原則をはずれて治療されていた。その後ホルモン不応性の出現により前立腺癌原巣の再腫大による排尿困難や転移病巣の拡大がみられて、再度、前立腺癌組織採取が可能であった症例は、93例中13例14.0%であった (Table 4)。対照とした前立腺肥大症例の年齢分布は、54歳から85歳にわたり平均年齢73.2歳で前立腺癌とはほぼ同じ年齢分布を示した。

方 法

細胞質に存在するエストロゲンレセプター関連蛋白質である ER-D5 を、モノクローナル抗体 D5 を用いて酵素抗体法 ABC 法にて、各種前立腺組織で下記の方法により染色した。1)ホルマリン固定され、パラフィン包埋された試料よりパラフィン切片を作成する。2)脱パラ後、3)抗体に非特異的結合を抑えるために正常ヤギ血清の浸漬した後、4)一次抗体として ER-D5 に対するモノクローナル抗体 D5 (Amersham 社製)を20倍希釈したものを1切片あたり 50 μ l 加える。その後室温において moist chamber 内に1時間放置、5)ついで、0.3% H₂O₂ メタノール内に20分間浸漬し、内因性ペルオキシダーゼ活性阻止をおこなった後、6)ビオチン化二次抗体として biotinylated- α -mouseIgG を加え moist chamber 内にて30分間放置する。7) ABC complex を加えた後、再度、moist chamber 内にて30分間放置する。8) DAB 溶液 (3,3'-ジアミノベンチデン四塩酸塩 25mg, アデ化ナトリウム 50mg 0.3% H₂O₂ 40 μ l, 0.05 M トリス塩酸緩衝液 100ml) 内に含まれるアジ化ナトリウムによって最終的内因性ペルオキシダーゼ活性阻止を併せ

Table 2

分化度	前立腺癌			前立腺肥大
	高分化	中分化	低分化	
ER-D5 陽性症例数 (%)	8 (34.8)	12 (42.9)	17 (40.5)	20 (100)
ER-D5 陽性強度 (%)				
+	0 (0)	1 (3.6)	2 (4.8)	20 (100)
+	8 (34.8)	11 (39.2)	15 (35.7)	0 (0)
-	15 (65.2)	16 (57.1)	25 (59.1)	0 (0)
計 (%)	23 (100)	28 (100)	42 (100)	20 (100)

行い ER-D5 を染色した。

なお, positive control として, ヒトのエストロゲンレセプター陽性乳癌組織のバラフィン切片を用い, negative control として細胞成分および間質組織成分を含まないものとしてマウス血清をもちいて検討したが染色性には, ならん問題は生じなかった。染色後, 各症例毎に, ER-D5 の染色強度を検討し, positive control と同等に ER-D5 が染色された群 (染色された細胞が, 30% 以上のもの) + として基準とし, それより染色強度の劣るもの (染色された細胞が, 30%未満10%以上のもの) を+, ほとんど染色されないものを- (染色された細胞が, 10%未満のもの) と分類し+, + を陽性, - を陰性とした。組織分化度別, 臨床病期別, 組織採取時期等に分類後, 統計処理をおこなった。なお, 症例の生死判定は, 診療簿および患者家族からの電話回答としたため前立腺癌死か, 他因死によるものか, の鑑別は不可能であった。

結 果

前立腺癌では, 93例中37例 (39.8%) に, 前立腺肥大では, 20例中20例 (100%) に ER-D5 陽性の結果がえられたが, 前立腺肥大のほうが前立腺癌よりも ER-D5 が強く染色される傾向がみられた。前立腺癌においては, 組織分化度, 臨床病期等によって ER-D5 の陽性率が著しく異なることなく, ほぼ35%から45%の間に認められた (Table 2, 3)。

また, 間質組織を確認できた前立腺肥大症例では, 20例中20例 100%, 前立腺癌症例では, 60例中30例50%に, 線維芽細胞等の間質細胞内に ER-D5 が染色された。ER-D5 の染色状態は前立腺癌と前立腺肥大

Table 3

STAGE	前立腺癌			前立腺肥大
	A	B+C	C	
ER-D5 陽性症例数 (%)	5 (35.7)	18 (43.9)	14 (36.8)	20 (100)
ER-D5 陽性強度 (%)				
+	0 (0)	2 (4.9)	1 (2.6)	20 (100)
+	5 (35.7)	16 (39.0)	13 (34.2)	0 (0)
-	9 (64.3)	23 (56.1)	24 (63.2)	0 (0)
計 (%)	14 (100)	41 (100)	38 (100)	20 (100)

で, 染色される細胞が異っており, 前立腺肥大においては, 基底細胞がおもに染色され, ほとんど上皮細胞は染色されなかった。一方, 前立腺癌では, 染色される場合は, 癌細胞が染色された (Fig. 1, 2)。

ホルモン治療にもかかわらず, ホルモン不応性発現のため前立腺癌原発巣の再腫大, そのための排尿困難の出現, 転移病巣の拡大などがみられ, 再度前立腺癌組織が精査のため採取された症例 (臨床病期は, すべて stage B+C 以上) が13例あった。この13例の初診時の ER-D5 検出では, 13例中7例 (53.8%) の ER-D5 陽性率を示したが, 再燃時における二度目の ER-D5 検出では, 全例 ER-D5 が陰性で, 陽性は, 1例も認められなかった (Table 4)。

前立腺癌の ER-D5 検出の有無における各 stage 別生存率曲線は, Z検定等で明らかな有意差は認められなかったが, 診断後半年より5年にかけては, ER-D5 陽性例のほうが傾向として明らかに高い生存率を示した (Fig. 3)。

同様に前立腺癌に対する治療の前から両側除根治施行例で ER-D5 陽性例, および両側除根治未施行例で ER-D5 陰性例の生存率曲線について検討したところ, Z検定等で明らかな有意差は認められなかったが, 診断後半年より8年にかけては, 両側除根治施行例で ER-D5 陽性例のほうが傾向として明らかに高い生存率を示した (Fig. 4)。

考 察

前立腺癌におけるエストロゲンレセプターの存在については, 賛否両論がありいまだ一定していない。ERICA 法では, 前立腺癌細胞の核には, エストロゲンレセプターは存在しないという報告¹⁾もみられる

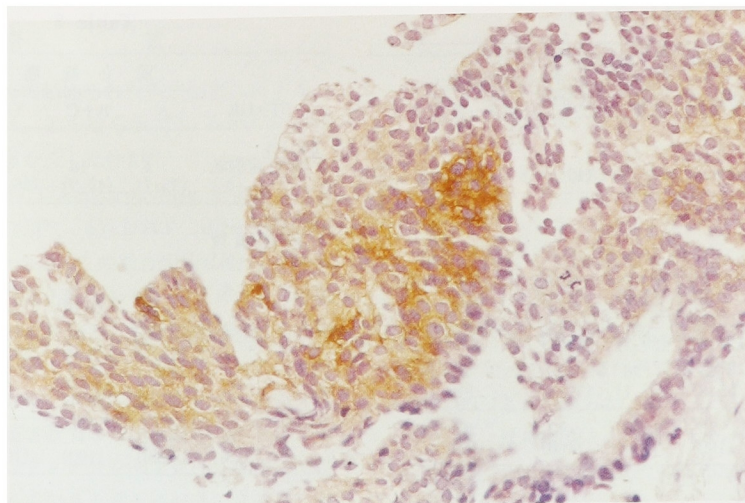


Fig. 1. 前立腺癌, エストロゲンレセプター関連抗原 ER-D5 (++) 例

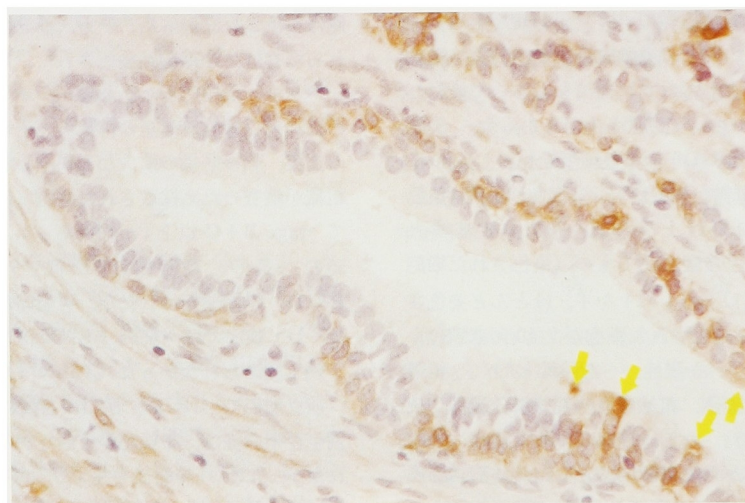


Fig. 2. 前立腺肥大, エストロゲンレセプター関連抗原 ER-D5 (++) 例

が、より新しい検出法、たとえば、Kirdani らによる高圧液体クロマトグラフィーを用いての研究では、前立腺癌にエストロゲンレセプターは存在するという報告¹²⁾もあるように、前立腺癌におけるエストロゲンレセプターの存在が最近では確実視されてきている¹³⁻¹⁵⁾。

今回われわれが用いた細胞質に存在する ER-D5 と呼ばれる 29kDa のエストロゲンレセプター関連蛋白質に対するモノクローナル抗体 D5²⁾ は、核内に存在するエストロゲンレセプターと反応するわけではなくて、細胞質に存在する 29kDa のエストロゲンレセプター関連蛋白質 (ER-D5)³⁾ と反応するものとして、ヒトの子宮筋層から部分精製されたエストロゲン

レセプターを抗原としてえられた²⁾。乳癌のエストロゲンレセプターの検出に用いられている ERICA 法と比較して、75%の一致率がえられており¹⁶⁻¹⁸⁾、一応 ER-D5 を、エストロゲンレセプター検出のための関連抗原とすることに対して何ら問題ないと考えた。

また、われわれが ER-D5 を検出するために用いた酵素抗体法 ABC 法は、前立腺細胞の細胞質に存在する ER-D5 にモノクローナル抗体 D5²⁾ を結合させ、ついでビオチン化二次抗体および ABC complex を結合させることによって ER-D5 に結合した complex 全面に多数の DAB を結合させることができ、間接法に比して一次抗体の検出率を上げることができるといわれている¹⁹⁾。前立腺癌における ER-D5

Table 4. 前立腺癌再発症例

症例 (No)	年齢 (歳)	分化度	初診時 染色強度	両側除勢術 施行の有無	再発までの 期間 (年)	再発時 染色強度	再発時 分化度
1	62	高	+	+	6.0	—	高
2	58	高	—	+	8.0	—	高
3	77	高	—	—	1.6	—	低
4	56	中	+	—	7.2	—	中
5	73	中	+	—	7.0	—	中
6	74	中	+	—	2.1	—	中
7	69	中	—	+	8.0	—	低
8	79	低	+	—	3.1	—	低
9	85	低	+	—	1.7	—	低
10	49	低	+	—	0.8	—	低
11	74	低	—	—	3.0	—	低
12	65	低	—	—	2.5	—	低
13	77	低	—	—	0.6	—	低

の検出では, PAP 法を用いた Seitz らの報告があり 82例中11例 13.4%に ER-D5 が陽性であったとしている²⁰⁾. われわれは, 93例中37例39.8%と, より高い陽性率をえたが, これは人種の違いとも考えられるが, われわれが用いた ABC 法の方が PAP 法に比して高い感度を有しており, このことが陽性率に差をもたらしたものとわれわれは考えている.

なお, 試料の初期のものは, 十数年前のものであるため保存による染色性に変化の心配があったが, stage D の対象初期のもの13例と対象後期のもの13例における ER-D5 の陽性率の差を検討したところ両者とも約35%前後の陽性率がえられ, パラフィンブロックの保存状態により ER-D5 の染色性に違いが出る可能性は, みられなかった.

前立腺癌において, 梅原らによれば前立腺癌組織中の活性化エストロゲンレセプター量は, 臨床病期が進行するほど低下するという報告²¹⁾があるが, われわれの用いた ER-D5 についていえば, 組織分化度, 臨床病期の分類によって, ER-D5 の陽性率にそれほど差はなく, また, 著しく高い陽性率を示すものは認められなかったことから組織分化度および臨床病期の違いによる ER-D5 の陽性率には大きな差がでてこないのではないかと考えられた.

ER-D5 の染色は, 前立腺癌では, 癌細胞がおもに染色され, 前立腺肥大では, 基底細胞がおもに染色された. 前立腺肥大では, Wernert らの基底細胞にエストロゲンレセプターが存在する報告^{22,23)}など諸家の報告は一致している. しかし, 前立腺癌については, 癌細胞は染まらないで周囲の間質細胞が染まる報告²²⁾がみられ, 前立腺癌のエストロゲンレセプターの存在部位については, 一定の結論は見られていない. 間質

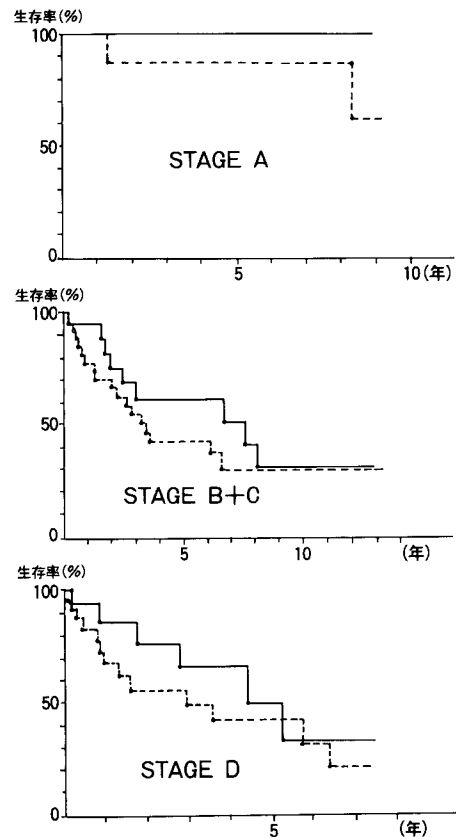


Fig. 3. ER-D5 検出の有無による前立腺癌の STAGE 別生存率 (●—ER-D5 (+), ○—ER-D5 (-))

細胞については, われわれの結果でも間質組織を確認できた前立腺肥大症例では, 20例中20例100%, 前立腺癌症例では, 60例中30例50%に線維芽細胞など間質

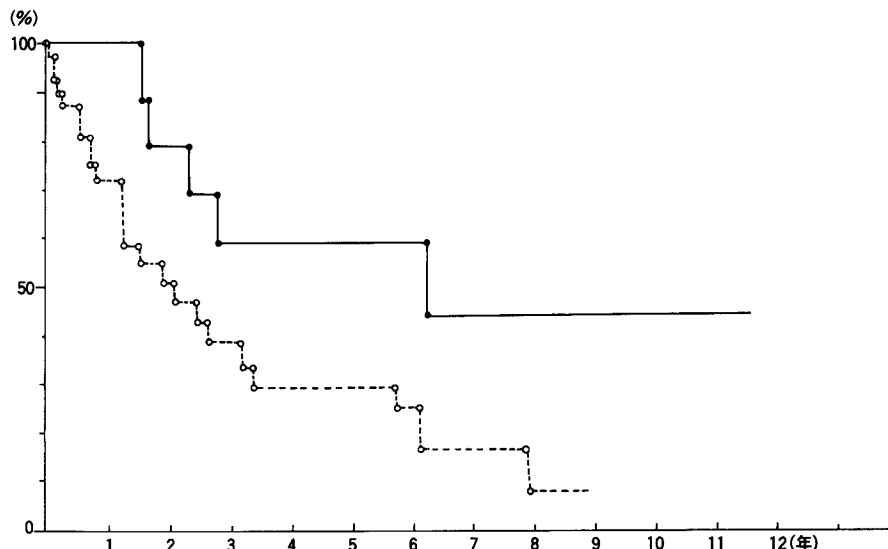


Fig. 4. 除睾術施行の有無および ER-D5 検出の有無による前立腺癌の生存率
 ●—● : 両側除睾術施行+ER-D5 (+), ○—○ : 除睾術未施行+ER-D5 (-)

細胞が染色された。このことから、間質にもエストロゲンレセプターが存在する可能性が示唆された。

前立腺癌再燃時に、再度、前立腺癌組織採取が可能であった症例では、ER-D5 陽性例が、1例も認められなかったことは、ホルモン不応性発現の過程において、アンドロゲンレセプターでは、Veldscholter らが、ホルモン依存性前立腺癌細胞株に長期のエストロゲン暴露を行うとアンドロゲンレセプターの遺伝子に変異が生じホルモン療法が逆に増殖を促進することを示している²⁴⁾ことや、島崎らが、初発腫瘍よりも再発時には、アンドロゲンレセプターの陽性率が低下する報告²⁵⁾がみられているように、エストロゲンレセプターにおいても、エストロゲンレセプター関連蛋白質である ER-D5 の陰性化が再燃に何らかの意義をもっているものと思われる。

前立腺癌は、アンドロゲン依存性腫瘍といわれながらも、アンドロゲンレセプターあるいは、エストロゲンレセプターの有無が、ホルモン療法後の予後決定因子になるか否かについては、まだ乳癌のように一定の見解²⁶⁾はえられておらず、島崎らは、アンドロゲンレセプターの有無と内分泌療法の効果はよく相関すると述べている²⁷⁾が、Emtage らのように、アンドロゲンレセプターあるいは、エストロゲンレセプターの有無は、予後に関係しないという報告¹⁵⁾もみられる。

しかし、今回の研究でえられた以下の結果、すなわち (1)ER-D5 陽性前立腺癌症例の方が、治療開始後

一定期間は、ER-D5 陰性症例より、明らかに高い生存率をえている。(2) 前立腺癌再燃のため再度、前立腺癌組織採取が可能であった症例において、初診時 ER-D5 が陽性であったものが53.8%もみられたのに対し再燃時には、ER-D5 陽性は1例も認められなかった。(3)両側除睾術施行例で ER-D5 陽性例と両側除睾術未施行例で ER-D5 陰性例との比較において、両側除睾術施行例で ER-D5 陽性例のほうが明らかに高い生存率を示したことは、前立腺癌の診断および治療において、ER-D5 の染色の有無を調べることは、前立腺癌に対するホルモン療法の有効性を判断する際、ひとつの指標として有用ではないかと思われた。

結 語

(1)前立腺癌では、39.8%、前立腺肥大では、100%に ER-D5 陽性の結果がえられ、ER-D5 陽性前立腺癌症例の方が、治療開始後一定期間は ER-D5 陰性症例より明らかに高い生存率をえた。(2) 前立腺癌再燃のため、再度前立腺癌組織採取が可能であった症例では、再燃時には、ER-D5 陽性は1例も認めなかった。

文 献

- 1) Ekman P, Pawak K and Walsh P: Complexity of estrogen binding in human prostate.

- Prostate 3: 419-428, 1983
- 2) Coffey AI, Lewis KM, Brockas AJ, et al.: Monoclonal antibodies against a compartment related to soluble estrogen receptor. *Cancer Res* 45: 3686-3693, 1985
 - 3) Coffey AI, Spiller GH, Lewis KM, et al.: Immunoradiometric studies with monoclonal antibodies against a compartment related to human estrogen receptor. *Cancer Res* 45: 3686-3693, 1985
 - 4) Huggins C and Hogges CV: Studies on prostatic cancer. *Cancer Res* 1: 293-297, 1941
 - 5) Schoonenes R, Schalsh D and Murphy GP: The hormonal effects of antiandrogen (SH-714) treatment in man. *Invest Urol* 8: 635-639, 1971
 - 6) Geller J, Albert J, dela Vega D, et al.: Dihydrotestosterone concentration in prostatic cancer tissue as a predictor of tumor differentiation and hormone dependency. *Cancer Res* 38: 4349-4352, 1978
 - 7) 大島博幸: Androgens 生成代謝とその調節. 日医師会誌 65: 271-295, 1971
 - 8) 島崎 淳, 伊藤晴男, 宮内大成, ほか: 前立腺癌の内分泌療法. *Oncologia* 10: 123-139, 1984
 - 9) Robel P: Sex steroid hormone receptors and human prostatic hyperplasia and carcinoma. *Ann Clin Res* 12: 216-222, 1980
 - 10) Bashirelani N, Young JD, Shida K, et al.: Androgen estrogen and progesterone receptors in peripheral and central zones of human prostate with adenocarcinoma. *Urology* 21: 530-535, 1983
 - 11) Kirdani RY, Emrich LJ, Pontes EJ, et al.: A comparison of estrogen and androgen receptor levels in human prostatic tissue from patients with non-metastatic and metastatic carcinoma and benign prostatic hyperplasia. *J Steroid Biochem* 22: 569-575, 1985
 - 12) Kirdani RY, Pontes EJ, Murphy GP, et al.: Correlation of estrogen and androgen receptor status in prostatic disease measured by high pressure liquid chromatography. *J Steroid Biochem* 20: 401-406, 1984
 - 13) Kumar VL, Wadhwa SN, Kumar V, et al.: Androgen, estrogen, and progesterone receptor contents and serum hormone profiles in patients with benign hypertrophy and carcinoma of the prostate. *J Surg Oncol* 44: 122-128, 1990
 - 14) Mobbs BG, Jonson IE and Liu Y: Quantitation of cytosolic and nuclear estrogen and progesterone receptor in benign, untreated, and treated malignant human prostatic tissue by radioligand binding and enzyme-immunoassays. *Prostate* 16: 235-244, 1990
 - 15) Emtage LA, Dunn PJ and Rowse AD: Androgen and oestrogen receptor status in benign and neoplastic prostate disease. Study of prevalence and influence on time to progression and survival in prostatic cancer treated by hormone manipulation. *Br J Urol* 627-633, 1989
 - 16) King RJB, Coffey AI, Gilbert J, et al.: Histochemical studies with a monoclonal antibody raised against a partially purified soluble estradiol receptor preparation from human myometrium. *Cancer Res* 45: 5728-5733, 1985
 - 17) King RJB and Coffey AI: The generation of antibodies against partially purified estradiol receptor from human myometrium. In *Estrgen/antioestrogen Action and Breast Cancer Therapy*, V. C. Jordon, University of Wisconsin Press, Madison, pp 375-394, 1986
 - 18) King RJB, Cano A, Finley J, et al.: Immunological probes for oestradiol receptors in human breast tumors. *J Steroid Biochem* 24: 369-372, 1986
 - 19) 堤 寛: 酵素抗体法の染色手技: 酵素抗体法. 渡辺慶一, 中根一穂, 編集. pp. 106-113, 学際企画, 東京, 1985
 - 20) Seitz G and Wernert N: Immunohistochemical estrogen receptor demonstration in the prostate and prostatic cancer. *Pathol Res Pract* 182: 792-796, 1987
 - 21) 梅原 次男, 高木良雄, 熊本悦明: 前立腺癌組織における活性化ステロイドリセプターの検討—Viable cell assay と蛍光染色法による比較—. 日泌会誌 79(12) 1937-1946, 1988
 - 22) Wernert N, Gerdes J, Loy V, et al.: Investigations of the estrogen (ERICA-test) and the progesterone receptor in the prostate and prostatic carcinoma on immunohistochemical basis. *Virchows Arch (A)* 412(4): 387-391, 1988
 - 23) Levine AC, Kirschenbaum A, Droller M, et al.: Effect of the addition of estrogen to medical castration on prostatic size, symptoms, histology and serum prostate specific antigen in 4 men with benign prostatic hypertrophy. *J Urol* 146: 790-793, 1991
 - 24) Veldscholter J, Ris-Stalpers C, Kuiper GG JM, et al.: A Mutation in the ligand binding domain of the androgen receptor of human LNCaP cells affects steroid binding characteristics and response to anti-androgens. *Biochem Biophys Res Commun* 173: 534-540, 1990
 - 25) 島崎 淳, 布施秀樹, 座間秀一: 癌のホルモン療法. 癌の臨床 31(9): 1195-1201, 1985
 - 26) 泉 雄勝: 乳癌と Estrogen receptor-その臨床

的意義とそれをめぐる諸問題. 癌の臨床 **29** :
755-761, 1983

1321, 1983

- 27) 島崎 淳, 宮内大成, 安藤 研, ほか・前立腺癌
のホルモン応答機構. 臨床科学 **19** : 1312-

(Received on October 17, 1991)
(Accepted on February 27, 1992)